

学位授与番号	医博甲第1503号
学位授与年月日	平成13年12月31日
氏 名	王 立 群
学位論文題目	Molecular cloning, characterization and expression of dihydrolipoamide acetyltransferase component of murine pyruvate dehydrogenase complex in bile duct cancer cells (胆管癌細胞における PDC-E2 遺伝子のクローニング、特徴及び発現)
論文審査委員	主 査 教 授 中 沼 安 二 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 澤 武 紀 雄

内容の要旨及び審査の結果の要旨

原発性胆汁性肝硬変の病態形成に、ミトコンドリア内膜に存在す pyruvate dehydrogenase complex ピルビン酸脱水素酵素複合体の 2 水酸化リポアミドアセチル基転移酵素コンポーネント (PDC-E2) が深く関係することが知られている。すなわち、原発性胆汁性肝硬変患者の末梢血中における PDC-E2 に対する自己抗体が高率に出現し、さらに標的組織である肝内小型胆管で PDC-E2 が過剰発現することが注目されている。しかし、胆管上皮での PDC-E2 発現の機序とその病因的意義に関して不明な点が多く残されている。そこで、PDC-E2 遺伝子のノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを作成する目的で、肝内胆管由来培養株を用い、PDC-E2 遺伝子のクローニングとその解析を行った。得られた結果は以下の如く要約される。

1. マウス肝細胞癌株 BML1-ME より得た RNA から、3 'レース法によりマウス PDC-E2 遺伝子をクローニングし、このマウス PDC-E2 遺伝子を発現する組み換えレトロウィルスベクターを作成した。これをヒト肝内胆管癌由来培養株 KMBC に感染させ、マウス PDC-E2 遺伝子を恒常的に過剰発現する肝内胆管癌細胞株を樹立した。
2. このヒト肝内胆管癌由来培養株 KMBC でのマウス PDC-E2 の恒常的過剰発現を、ノーザンブロット法およびウェスタンブロット法で確認した。
3. 得られたマウス PDC-E2 の cDNA クローンは、557 個のアミノ酸よりなる、59KD の分子量を有する蛋白をコードしていた。マウス PDC-E2 は従来より報告されているラットおよびヒトの PDC-E2 と類似しており、3 つの構造上共通する領域、リポイルドメイン、ピルビン酸脱水素酵素の E3 結合部位、それに触媒部位を有していた。

以上、本研究は世界に先駆けてマウスの PDC-E2 遺伝子のクローニングに成功したものであり、今後の原発性胆汁性肝硬変の病因研究、動物モデルの作成、さらには臨床肝臓病学の発展に寄与する労作と評価された。